

報告 番号	甲 創 第 51 号	氏 名	仲村 明人
学位論文題目		硫黄およびリン求核剤を用いる安定型イソインドール誘導体の合成研究	

オルトキノイド様構造を有するイソインドール環は、一般に単離精製が困難な不安定化合物である。しかしながら、安定なイソインドール誘導体を創製することができれば、インドール環と同様、新たな生理活性化合物の母核として創薬化学等において広く活用されることが期待される。そこで、立体効果や電子効果を基軸とした分子設計により、新規安定型イソインドール誘導体の合成を行うこととした。すなわち、アミノ酸やペプチドなどの高感度定量分析法として汎用されているオルトフタルアルデヒド法 (OPA 法) を基盤とし、硫黄求核剤あるいはリン求核剤とオルトフタルアルデヒド、第一級アミンの 3 成分縮合反応について検討した。

はじめに、かさ高い置換基の立体保護効果を期待し、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシプロピル)アミノメタン由来のかさ高い C3 対称第一級アミン **2a-f** を用い、OPA (**1**) および種々の直鎖チオールとのメタノール中での 3 成分縮合反応を検討した (Table 1)。その結果、プロパンチオールを用いた 3 成分縮合反応においていずれのアミン **2a-f** からイソインドール誘導体 **3a-f** が単離収率 54-93% で得られた (Entries 1-6)。さらに、アミン **2f** を用いて種々のチオールとの 3 成分縮合反応を検討した結果、イソインドール誘導体 **3g-i** が単離収率 77-96% で生成した (Entries 7-9)。化合物 **3a-i** はいずれもシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

Table 1

Entry	X	Thiol	Yield of 3 (%)	Entry	X	Thiol	Yield of 3 (%)
1	OMe	<i>n</i> -PrSH	65 (3a)	6	(CH ₂) ₂ OBn	<i>n</i> -PrSH	93 (3f)
2	OEt	<i>n</i> -PrSH	85 (3b)	7	(CH ₂) ₂ OBn	Me(CH ₂) ₇ SH	96 (3g)
3	OMOM	<i>n</i> -PrSH	57 (3c)	8	(CH ₂) ₂ OBn	Me(CH ₂) ₁₁ SH	91 (3h)
4	OMEM	<i>n</i> -PrSH	54 (3d)	9*	(CH ₂) ₂ OBn	MeSH	77 (3i)
5	OBOM	<i>n</i> -PrSH	60 (3e)				

* MeSNa (ca. 15% in water) was used.

次に、電子求引性基による置換基効果を期待し、求核剤として 9,10-ジヒドロ-9-オキサ-10-ホスファフェナントレン-10-オキシド (DOPO, **4**) を用いて、OPA (**1**) ならびに第一級アミン **5a-d** との 3 成分縮合反応を検討した (Scheme 1)。その結果、いずれのアミンを用いた反応においてもイソインドール誘導体 **6a-d** が単離収率 73-96% で生成した。DOPO 由来のイソインドール誘導体 **6a-d** は、励起波長 359-375 nm に対して、蛍光波長が 471-512 nm でありチオール由来のイソインドール誘導体 **3a** (励起波長 380 nm、蛍光波長 427 nm) よりも大きなストークスシフト (105-144 nm) を示した。

Scheme 1

a: R = *n*-Pr, **b:** R = *i*-Pr, **c:** R = *t*-Bu, **d:** R = Cy